



(51) 国際特許分類6 A61K 43/00, 51/00	A1	(11) 国際公開番号 WO99/08709
		(43) 国際公開日 1999年2月25日(25.02.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03615		(74) 代理人 弁理士 小野信夫(ONO, Nobuo) 〒101-0025 東京都千代田区神田佐久間町3-22 神田SKビル6階 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1998年8月13日(13.08.98)		(81) 指定国 AU, CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) 優先権データ 特願平9/231863 1997年8月14日(14.08.97) JP		添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 第一ラジオアイソotope研究所(DAIICHI RADIOISOTOPE LABORATORIES, LTD.)[JP/JP] 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目17番10号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者; および (75) 発明者/川頬人 (米国についてのみ) 初芝清徳(HATSUSHIBA, Kiyonori)[JP/JP] 〒290-0062 千葉県市原市八幡2082-1 Chiba, (JP) 川上武志(KAWAKAMI, Takeshi)[JP/JP] 〒283-0066 千葉県東金市南上宿28-7-103 Chiba, (JP) 井上 実(INOUE, Minoru)[JP/JP] 〒289-1345 千葉県山武郡成東町津辺150-1-A202 Chiba, (JP) 石田 聰(ISHIDA, Satoshi)[JP/JP] 〒283-0005 千葉県東金市田間590-2-A205 Chiba, (JP)		

(54)Title: STABLE RADIOACTIVE MEDECINE

(54)発明の名称 安定な放射性医薬品

(55) Abstract

A stable radioactive medicine which comprises a radioactive iodine-labeled compound and a deiodination inhibitor selected from the group consisting of α -thioglycerol, sodium hydrogensulfite, sodium pyrosulfite, cysteine hydrochloride, sodium edetate, sodium thioglycolate, and butylhydroxyanisole. This medecine stably retains the radioactive iodine incorporated in the radioactive iodine-labeled compound and undergoes no decrease in radiochemical purity. It is hence extremely useful in the field of radiotherapy.

放射性ヨウ素標識化合物と、 α -チオグリセリン、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、塩酸システィン、エデト酸ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールよりなる群から選ばれた脱ヨウ素防止剤とを含む安定な放射性医薬品が開示されている。この放射性医薬品は、放射性ヨウ素標識化合物に組み込まれた放射性ヨウ素を安定に保持し、放射化学的純度を低下させることがないので、放射医療の分野において極めて有利なものである。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルベニア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	S	スロヴェニア
AM	アルゼンチン	FR	フランス	LR	リビア	SK	スロバキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラレオネ
AU	オーストラリア	GB	英國	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スウェーデン
BB	バルバドス	GH	ガーナ	LV	リトuania	TA	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ギニア	MC	モルドバ	TG	トガ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサオ	MG	モダガスカル	TM	トルコメニスタン
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MK	マダガスカル	TR	トルコニダド・トバゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	ミャンマー	UA	ウクライナ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CG	中非共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	US	米国
CH	シンガポール	IL	イスラエル	MW	モロッコ	UZ	ウズベキスタン
CI	スイス	IN	インド	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
CO	コートジボアール	IS	アイスランド	NE	ニジニノヴォgorod	YU	ユーゴースラビア
CR	コルー	IT	イタリア	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CU	古巴	JP	日本	NO	ノルウェー		
CY	キューバ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	キプロス	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ナミブコ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		
EE	エストニア	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
ES	スペイン	LC	セントルシア	SD	スエーデン		
		LI	リヒテンシタイン	SE	スコットランド		
				SG	シンガポール		

明 紹 書

安定な放射性医薬品

5 技 術 分 野

本発明は安定な放射性医薬品に関し、更に詳細には、放射性ヨウ素標識化合物からの脱ヨウ素化を防ぎ、その放射化学的純度を一定に保つことのできる安定な放射性医薬品に関する。

10 背 景 技 術

現在、放射性ヨウ素標識化合物を含有する医薬品組成物が、放射性医薬品の一つとして供給されている。この放射性医薬品は、放射性ヨウ素を一定の化合物の基本骨格の中に組み込み、その化合物が持つ特定の臓器や疾患等に対する特異的集積性を利用して、放射性ヨウ素を当該臓器に集積させ、集積した放射性ヨウ素から発せられる放射線を体外から測定することにより、疾患の存在や機能の診断、臓器の機能診断等に利用するものである。

しかし、この放射性ヨウ素を利用した放射性医薬品は、そのままの状態では脱ヨウ素化の影響を受け易く、経時に放射化学的純度が低下してしまうという欠点があり、製造直後は放射化学的純度として何ら問題が無い場合でも、時間と共に放射化学的純度が低下し、薬剤が被験者に投与された時点で放射化学的純度が低下している場合がある。

このような放射化学的純度の低下した放射性医薬品を生体内に投与した場合、脱ヨウ素化により単独で存在している放射性ヨウ素が生体内での自然代謝として甲状腺に特異的に集積してしまうという問題が生じる。そして、甲状腺に集積した放射性ヨウ素から発せられる放射線により、

甲状腺が必要以上の被曝を受けるという問題が生じる。また、放射性医薬品の全身の体内分布を測定した場合、甲状腺に高率に集積した放射性ヨウ素の存在が本来診断すべき部位に対しての影響を及ぼすことも考えられる。

5 従来、このような問題を回避するため、事前に非放射性のヨウ素製剤を投与して、甲状腺への余分なヨウ素の取り込みを阻害し、放射性ヨウ素の甲状腺への取り込みを軽減させる事が行われている。このように、甲状腺を事前にブロックしておけば問題はないが、実際の臨床の現場においては、この甲状腺ブロックが不十分な場合もあり、また、小児疾患10に対して汎用されるような薬剤の場合、全身撮像を行うことが多く、このような現状では特に問題となる。

従って、放射性ヨウ素を利用した放射性医薬品について、放射性ヨウ素を安定に保持し、放射化学的純度を低下させることのない手段の開発が望まれていた。

15

発明の開示

本発明者らは、放射性ヨウ素を利用した放射性医薬品の不安定化の原因である脱ヨウ素化反応を何らかの化合物の添加により防止すべく、検討を開始した。そして、脱ヨウ素化作用を有することはもちろんあるが、静脈内投与されるということから、人体毒性が低く、水溶液に対して比較的容易に溶解が可能で、ある程度少量の添加でも十分に脱ヨウ素化に対する効果が望めるという条件を設定し、多くの化合物について幅広く検索した結果、特定の化合物がこの条件を満たすことを見出し、本発明を完成了。

25

すなわち、本発明は放射性ヨウ素標識化合物と、 α -チオグリセリン、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、塩酸システイン、エデ

ト酸ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールよりなる群から選ばれた脱ヨウ素防止剤とを含む安定な放射性医薬品を提供するものである。

5 図面の簡単な説明

図1は、放射性ヨウ素123標識9MPAに α -チオグリセリンを添加した放射性医薬品を25°Cで保存した場合の放射化学的純度の低下を示す図面である。

10 図2は、同じ放射性医薬品を37°Cで保存した場合の放射化学的純度の低下を示す図面である。

発明を実施するための最良な形態

本発明の安定な放射性医薬品において使用される放射性ヨウ素標識化合物としては、有機化合物の骨格に標識化合物として放射性ヨウ素を結合させた化合物であれば特に制限されるものではないが、例えば、心臓イメージング剤である放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジン、放射性ヨウ素131標識3-ヨードベンジルグアニジンや放射性ヨウ素123標識15-(4-ヨードフェニル)-9-メチルペニタデカン酸、脳血流イメージング剤である放射性ヨウ素123標識N-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミンなどを挙げることができる。

一方、本発明の安定な放射性医薬品において脱ヨウ素防止剤として使用される化合物は、上記の如く、 α -チオグリセリン、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、塩酸システィン、エデト酸ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールから選ばれるものであるが、これら化合物は、ある程度の量の添加でも十分に脱ヨウ素化に対する効果を発揮するが同時に人体毒性が低く、水溶液に

対して比較的容易に溶解が可能なものである。

具体的には、それぞれ化合物について許容されている一回当たりの静脈内最大投与量は、 α -チオグリセリンが 25 mg、亜硫酸水素ナトリウムが 800 mg、ピロ亜硫酸ナトリウムが 40 mg、塩酸システインが 25 mg、エデト酸ナトリウムが 16 mg、チオグリコール酸ナトリウムが 20 mg、ブチルヒドロキシアニソールが 75 μ g であり、いずれも脱ヨウ素化に対する効果を十分に発揮できる量より多い量の投与が認められている。

本発明の放射性医薬品において、放射性ヨウ素標識化合物に対し添加される脱ヨウ素防止剤としては、医薬品添加物辞典（日本医薬品添加剤協会編集、厚生省薬務局推薦、薬事日報社、1995年）記載の静脈内最大投与量に準ずる事が好ましい。

脱ヨウ素防止剤の添加量は、添加される放射性ヨウ素標識化合物の種類によっても異なるが、例えば放射性ヨウ素 123 で標識された 3-ヨードベンジルグアニジン注射液 1.0 ml に対して、 α -チオグリセリンとしては 0.5 ~ 25 mg 程度の範囲、亜硫酸水素ナトリウムとしては 5.2 ~ 800 mg 程度の範囲、ピロ亜硫酸ナトリウムとしては 5.7 ~ 40 mg 程度の範囲、塩酸システインとしては 3.5 ~ 25 mg 程度の範囲、エデト酸ナトリウムとしては 9.3 ~ 16 mg 程度の範囲、チオグリコール酸ナトリウムとしては 1.7 ~ 20 mg 程度の範囲、ブチルヒドロキシアニソールとしては 22.5 ~ 75 μ g 程度の範囲を添加すればよい。

また、もっとも好ましい添加量としては、放射性ヨウ素 123 で標識された 3-ヨードベンジルグアニジン注射液 1 ml に対し、 α -チオグリセリンとして 2.5 mg 程度、亜硫酸水素ナトリウムとして 26 mg 程度、ピロ亜硫酸ナトリウムとして 28 mg 程度、塩酸システインとし

て 10 mg 程度、エデト酸ナトリウムとして 10 mg 程度、チオグリコール酸ナトリウムとして 17 mg 程度、ブチルヒドロキシアニソールとして 55 μ g 程度である。

本発明の放射性医薬品の製造は、例えば以下のいずれかの方法により 5 放射性ヨウ素標識化合物に脱ヨウ素防止剤を添加することにより行われる。

まず第一の方法としては、常法により製造した放射性ヨウ素標識化合物を含有した放射性医薬品に対し、後から必要量の安定化剤を粉末ないし液体の状態で添加し、フィルター濾過等の手技により無菌操作を行つ 10 た後に小分けする方法が挙げられる。

また、第二の方法としては、放射性医薬品の製造過程に置いて、未反応の放射性ヨウ素を取り除く操作として陰イオン交換カラムを利用する 15 ことが必須であるが、この時に用いる溶出液、希釀液、溶解液等に予め 安定化剤を添加しておき、最終の放射性医薬品溶液に対して一定量の 安定化剤を含有させる方法が挙げられる。

以上説明した本発明の放射性医薬品において、脱ヨウ素防止剤の化学的、物理的特性、なかんずく脱ヨウ素化に対する効果の理由については 様々な仮説が存在するが、未だ確定的なものはない。

その一つとしては、水溶液として供給される放射性医薬品において、 20 放射性医薬品製造時からの水に対する持続的な放射線照射により生成した過酸化物がヨウ素原子を攻撃し、結合部位から脱離させていることを 脱ヨウ素の原因とし、本発明の脱ヨウ素防止剤は、抗酸化的作用により この過酸化物を中和する役目を担い、脱ヨウ素化を防いでいるとの考え を挙げることができる。

25

実 施 例

次に、実施例、参考例および試験例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例等に何ら制約されるものではない。

参考例 1

放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジンの調製：
特許第2546697号の実施例1に準じ放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジンを製造した。すなわち、テフロン製小型攪拌子を入れた50mI容量のナス型フラスコに、50%メタノール溶液を用いて1mg/mIに調製した3-ヨードベンジルグアニジン溶液を500μl、硫酸アンモニウム(キシダ化学製)20mg、注射用水(光製薬製)を用いて5mg/mIに調製した硫酸銅(キシダ化学製)水溶液を10μl、注射用水500μlを順次添加した。

次に、1mI当たり25GBqの放射能量である放射性ヨウ素123をヨウ化ナトリウムの形で含む0.1M水酸化ナトリウム溶液(第一ラジオアイソトープ研究所製)を200μl添加した。このナス型フラスコを140～150℃に加熱したヒーティングブロック中に埋設し、減圧ポンプを用いて弱く減圧し、スターラーで溶液を攪拌しながら20分間の反応と濃縮乾固を行った。その後スターラーを停止させ、更に40分間の同条件での反応を行った。

この反応物を5mMの酢酸緩衝液(pH4.5)2mIを用いて溶解し、常法により調製した陰イオン交換樹脂(ワットマン製、DE52)を5mI容量のテルモシリングに4mIまで詰め、5mMの酢酸緩衝液(pH4.5)で平衡化したカラムに添加した。初めの溶液は廃棄し、更に4mIの5mM酢酸緩衝液(pH4.5)を添加し、溶出液を4mIとして採取した。この溶出液4mIの放射能量をキャビンテックで測定し、その値から検定日である翌日正午に於ける溶液1mIの放射能

量が 1.48 MBq/m^l となるように 5 mM 酢酸緩衝液 (pH 4.5) を用いて希釈した。

更に 9.5 mM 酢酸緩衝液 (pH 4.5、1.4% 塩化ナトリウム含有) を用いて、溶液の最終剤形である 5.0 mM 酢酸緩衝液 (pH 4.5、0.15% 塩化ナトリウム含有) に調製し (検定日である翌日正午に於ける放射能量が 7.4 MBq/m^l)、0.2 μm のフィルター (ミリポア製、マイレックス GS) を用いて滅菌濾過し、5 m^l 容量のガラス管瓶に 1 m^l ずつ分注した。

10 実施例 1

α-チオグリセリン (1-チオグリセロール) の放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液への添加 (1) : 参考例 1 で調製した、放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン 1 m^l に対し、9.5% の α-チオグリセリン (関東化学製) を原液のまま 4.0、2.0、1.0、5 μl (47.5、23.7、11.9、5.93 mg) 添加し、良く攪拌した。攪拌後、ゴム栓でふたをし、放射性医薬品を調製した。このものは室温で保存した。

実施例 2

20 亜硫酸水素ナトリウムの放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液への添加 : 5.0 mM- 酢酸緩衝液 (pH 4.5; 0.7% 塩化ナトリウム含有) を用いて、亜硫酸水素ナトリウム (キシダ化学製) の 5.2 mg/m^l 溶液を調製した。この溶液 1.00、3.00、5.00 μl (5.2、15.6、26.0 mg) を、参考例 1 で調製した放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液に添加し、良く攪拌後、ゴム栓でふたをし

て、放射性医薬品を調製した。このものは室温で保存した。

実施例 3

5 ピロ亜硫酸ナトリウムの放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジン溶液への添加：

50 mM-酢酸緩衝液 (pH 4.5; 0.7% 塩化ナトリウム含有) を用いて、ピロ亜硫酸ナトリウム (関東化学製) の 5.7 mg/mI 溶液を調製した。この溶液 100、300、500 μI (5.7, 17.1, 28.5 mg) を、参考例 1 で調製した放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジン溶液に添加し、良く攪拌後、ゴム栓でふたをして、放射性医薬品を調製した。このものは室温で保存した。

実施例 4

15 塩酸システインの放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジン溶液への添加：

50 mM-酢酸緩衝液 (pH 4.5; 0.7% 塩化ナトリウム含有) を用いて、塩酸システイン (キシダ化学製) の 35.1 mg/mI 溶液を調製した。この溶液 100、300、500 μI (3.5, 10.5, 17.1 mg) を、参考例 1 で調製した放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジン溶液に添加し、良く攪拌後、ゴム栓でふたをして、放射性医薬品を調製した。このものは室温で保存した。

実施例 5

25 エドト酸ナトリウムの放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジン溶液への添加：

50 mM-酢酸緩衝液 (pH 4.5; 0.7% 塩化ナトリウム含有) を

用いて、エデト酸ナトリウム（純正化学製）の 18.6 mg/m l 溶液を調製した。この溶液 500 μl (9.3 mg) を、参考例 1 で調製した放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液に添加し、良 5 摹拌後、ゴム栓でふたをして、放射性医薬品を調製した。このものは室温で保存した。

実施例 6

チオグリコール酸ナトリウムの放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液への添加：

10 50 mM-酢酸緩衝液 (pH 4.5; 0.7% 塩化ナトリウム含有) を用いてチオグリコール酸ナトリウム（キシダ化学製）の 34.2 mg/m l 溶液を調製した。この溶液 500 μl (17.1 mg) を、参考例 1 で調製した放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液に添加し、良 15 摹拌後、この状態でゴム栓でふたをして、放射性医薬品を調製した。このものは室温で保存した。

実施例 7

ブチルヒドロキシアニソールの放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液への添加：

20 エタノール（キシダ化学製）を用いてブチルヒドロキシアニソール（キシダ化学製）の 7.5 mg/m l 溶液を調製した。この溶液 3、7、10 μl (22.5、52.5、75.0 mg) を、参考例 1 で調製した放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液に添加し、良 25 摹拌後、この状態でゴム栓でふたをして、放射性医薬品を調製した。このものは室温で保存した。

実施例 8

α -チオグリセリンの放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジン溶液への添加(2) :

放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジンを製造するに
5 当たり、溶解、精製および希釈工程で使用する酢酸緩衝液全てに対し α -
チオグリセリンを 6 mg / ml 濃度となるように溶解させた。
この α -チオグリセリンを含む緩衝液を用い、参考例1と同様に放射
性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジンを製造した。また、
精製に用いる陰イオン交換カラムもこの α -チオグリセリンを含む緩衝
10 液で平衡化した物を用いた。この標識体を、検定日である翌日正午に
於ける放射能量が 7.4 MBq / ml となるように調製し、5 ml 容量の
ガラス管瓶に 1 ml ずつ分注した。ゴム栓でふたをし、放射性医薬品と
した (α -チオグリセリンとして 6.25 mg 含有)。このものは室温
および 37°C のインキュベーター中で保存した。

15

実施例 9

放射化学的純度の測定 :

実施例 1 ~ 8 で調製した本発明の放射性医薬品について、調製後 24 時間および 48 時間後に以下の方法に従い放射化学的純度を測定した。
20 なお、対照 (コントロール) としては、実施例 1 ~ 8 で脱ヨウ素防止剤のみを添加しない溶液を用いた。ただし、実施例 8 に関しては実験操作上対照溶液を確保できない為、対照についての記載はない。この結果を以下に示す。

[放射化学的純度の測定方法]

25 逆相薄層クロマトグラフィー (ワットマン社製、ガラスマウント KC 18 F、200 × 200 mm) を 200 mm × 10 mm に切断し、下端

から 20 mm および 120 mm に短辺に平行になるように鉛筆で線を引いた。下端から 20 mm の位置に引いた線の中心に、対照溶液および実施例 1 ~ 8 で調製した各放射性医薬品溶液を 2 μ l 滴下し、滴下部位が乾燥しないうちに 80% メタノール（メタノール：水 = 4 : 1）を溶媒として展開した。展開溶媒が下端から 120 mm に引いた線上に達した時点を展開終了とし、自然乾燥を待ってセロファンテープで薄層表面を皮膜し、薄層上の放射性ヨウ素 123 の分布をラジオ薄層クロマトグラフィーアナライザー（アロカ社製、ラジオクロマナイザー）で測定した。

この逆相薄層クロマトグラフィーにおいては、放射性ヨウ素 123 単独での移動率は約 0.9 であるのに対し、放射性ヨウ素 123 と結合した 3-ヨードベンジルグアニジンの移動率は 0 であり、溶液中の未反応または脱離した放射性ヨウ素 123 を定量的に測定することが可能である。

15 [結 果]

参考例 1 で調製した直後の放射化学的純度と比較した、対照並びに製造 24 時間および 48 時間後の本発明放射性医薬品の放射化学的純度（以下、単に「純度」という）およびその低下率を表 1 ~ 8 に示す。表中、表 1 は α -チオグリセリンの結果、表 2 は亜硫酸水素ナトリウムの結果、表 3 はピロ亜硫酸ナトリウムの結果、表 4 は塩酸システインの結果、表 5 はエデト酸ナトリウムの結果、表 6 はチオグリコール酸ナトリウムの結果、表 7 はブチルヒドロキシアニソールの結果をそれぞれ示す。また、表 8 は、実施例 8 で調製した α -チオグリセリン含有の放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液の測定結果を示す。

25
20
15
10
5

表 1

α -チオグリセリン 添加量	保存 24 時間後			保存 48 時間後		
	純度 (%)	低下率 (%)	純度 (%)	低下率 (%)	純度 (%)	低下率 (%)
5 μ l (6.25 mg)	99.6	0.1	99.7	0.0	99.7	0.0
10 μ l (12.5 mg)	99.7	0.0	99.7	0.0	99.7	0.0
20 μ l (25.0 mg)	99.8	0.0	99.8	0.0	99.8	0.0
40 μ l (50.0 mg) 対 照	99.8	0.0	99.9	0.0	99.9	0.0
	98.4	1.3	97.5	2.2		

* 製造直後の純度 99.7 %に対する低下率を意味する。

表 2

亜硫酸水素ナトリウム 添加量	保存 24 時間後			保存 48 時間後		
	純度 (%)	低下率 (%)	純度 (%)	低下率 (%)	純度 (%)	低下率 (%)
100 μ l (5.20 mg)	96.4	2.3	96.4	2.3	96.4	2.3
300 μ l (15.6 mg)	97.0	1.7	97.5	1.2	97.5	1.2
500 μ l (26.0 mg) 対 照	97.3	1.4	97.8	0.9	97.8	0.9
	95.9	2.8	95.0	3.7	95.0	3.7

* 製造直後の純度 98.7 %に対する低下率を意味する。

25
20
15
10
5

表 3

ビロア硫酸ナトリウム添加量	保存 24 時間後			保存 48 時間後		
	純度 (%)	低下率 (%)	純度 (%)	低下率 (%)	純度 (%)	低下率 (%)
100 μl(5.70 mg)	97.0	1.7	96.9	1.8		
300 μl(17.1 mg)	97.0	1.7	97.0	1.7		
500 μl(28.5 mg)	97.5	1.2	97.1	1.6		
対 照	95.9	2.8	95.0	3.7		

* 製造直後の純度 98.7% に対する低下率を意味する。

表 4

塩酸システィン添加量	保存 24 時間後			保存 48 時間後		
	純度 (%)	低下率 (%)	純度 (%)	低下率 (%)	純度 (%)	低下率 (%)
100 μl(3.51 mg)	97.9	0.8	97.1	1.6		
300 μl(10.5 mg)	98.0	0.7	97.5	1.2		
500 μl(17.6 mg)	98.1	0.6	97.6	1.1		
対 照	95.9	2.8	95.0	3.7		

* 製造直後の純度 98.7% に対する低下率を意味する。

25
20
15
10
5

表 5

エデト酸ナトリウム 添加量	保存 24 時間後			保存 48 時間後		
	純度(%)	低下率(%)	純度(%)	低下率(%)	純度(%)	低下率(%)
500 μl (9.30 mg) 対 照	97.9 97.3	1.1 1.7	96.3 95.2	2.7 3.8		

* 製造直後の純度 99.0% に対する低下率を意味する。

表 6

チオグリコール酸 ナトリウム添加量	保存 24 時間後			保存 48 時間後		
	純度(%)	低下率(%)	純度(%)	低下率(%)	純度(%)	低下率(%)
500 μl (17.1 mg) 対 照	98.0 97.3	1.0 1.7	97.3 95.2	2.7 3.8		

* 製造直後の純度 99.0% に対する低下率を意味する。

25
20
15
10
5

表 7

ブチルヒドロキシアニソール添加量	保存 24 時間後			保存 48 時間後		
	純度 (%)	低下率* (%)	純度 (%)	低下率* (%)	純度 (%)	低下率* (%)
3 μ l (2.5 μ g)	97.2	2.0	96.8	2.4		
7 μ l (5.25 μ g)	97.4	1.8	97.2	2.0		
10 μ l (7.50 μ g) 対 照	97.5	1.7	97.4	1.8		
	96.5	2.7	95.5	4.0		

* 製造直後の純度 99.2%に対する低下率を意味する。

表 8

保存状態	保存 24 時間後			保存 48 時間後		
	純度 (%)	低下率* (%)	純度 (%)	低下率* (%)	純度 (%)	低下率* (%)
室温放置 (1)	99.1	0	99.0	0.1	99.0	0.1
室温放置 (2)	99.0	0.1	98.9	0.2	98.9	0.2
37°C 放置 (1)	98.9	0.2	98.9	0.2	98.9	0.2
37°C 放置 (2)	99.0	0.1	98.9	0.2	98.9	0.2

* 製造直後の純度 99.1%に対する低下率を意味する。

実施例 10

放射性医薬品の調製およびこれを用いた正常ラットでの放射性ヨウ素標識化合物分布確認：

(1) 生体内分布確認用放射性医薬品の調製

5 参考例 1 に従い放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液を調製した。この溶液 1 m l に対し α -チオグリセリン 6 m g を添加したものと、塩酸システイン 2.5 m g を添加したものおよびチオグリコール酸ナトリウム 20 m g を添加したものを作製し、5 m l 容量のガラス管瓶に各 2 m l 分注しゴム栓でふたをし、室温で保存

10 した。

20 時間後、 α -チオグリセリンを添加した放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液を、生理食塩液（光製薬）を用いて 0.24 m g / m l に調製した α -チオグリセリン溶液を用いて 50 倍に希釈し、試験放射性医薬品 1 とした。同様に、塩酸システインを添加した放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液を、生理食塩液を用いて 1.0 m g / m l に調製した塩酸システイン溶液を用いて 50 倍に希釈したものを試験放射性医薬品 2、チオグリコール酸ナトリウムを添加した放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジン溶液を、生理食塩液を用いて 0.8 m g / m l に調製したチオグリコール酸ナトリウム溶液を用いて 50 倍に希釈したものを試験放射性医薬品 3 とした。この三つの試験放射性医薬品を、正常ラット体内分布確認用溶液として次の試験に用いた。ここで行う最終操作は、成人の体重を 60 k g、ラットの体重を 0.2 k g として、各脱ヨウ素防止剤のラット 1 匹当たりの投与量を実際に人に投与するおよそ 10 倍量に換算して希釈したものである。

(2) 放射性ヨウ素 123 標識 3-ヨードベンジルグアニジンの正常ラ

ット体内分布確認

上記（1）で調製した三つの試験放射性医薬品および脱ヨウ素防止剤を添加しない放射性医薬品（対照品）を被験溶液とし、これらについて、正常ラットにおける心臓への集積実験を行った。 試験は、1ポイントあたり3匹のラットを用い、ラット左後脚表皮を切開し、露出した大腿静脈より被験溶液を各約 $740\text{ kBq}/300\mu\text{l}$ 投与することにより行った。

投与後30分および240分にラットの頸動脈を切断し、放血した後に開胸し、心臓、肝臓、肺、脾臓、甲状腺、副腎、腎臓を摘出した。
なお、血液サンプルは放血時に採取した物を利用した。 また、採取した血液および各臓器の放射能は、ガンマーカウンター（パッカード社製、卓上型ミナキーシガンマーカウンター、オートガンマー5530）で測定し、投与量全体から見た各臓器および血液の1g換算の集積率を%Dose/gとして表示した。 投与後30分の結果を表9に、投与後240分の結果を表10にそれぞれ示す。

25
20
15
10
5

表 9

臓 器 名	血 液	心 臓	肺	肝 臓
α -チオグリセリン	0.1946	4.6801	4.3289	1.2396
塩酸システィン	0.1755	4.7764	4.2032	1.3142
チオグリコール酸	0.1889	5.2737	4.4283	1.3462
ナトリウム				
コントロール	0.2113	4.1865	3.9506	1.2306
臓 器 名	脾 臓	腎 臓	副 腎	甲 状 腺
α -チオグリセリン	1.8158	1.0857	5.9823	0.1372
塩酸システィン	1.8232	1.0329	4.7996	0.1414
チオグリコール酸	1.5867	0.8553	7.5435	0.1306
ナトリウム				
コントロール	2.0015	1.0148	5.0644	0.1725

(表中の数字は %Dose / g)

25
20
15
10
5

表 10

臓 器 名	血 液	心 臓	肺	肝 臓
α -チオグリセリン	0.1804	2.4007	1.1633	0.3241
塩酸システィン	0.1482	2.0792	0.9324	0.3073
チオグリコール酸	0.1577	2.3911	1.1000	0.3821
ナトリウム				
コントロール	0.1827	2.2407	1.1303	0.3434

臓 器 名	脾 臓	腎 臓	副 腎	甲 状 腺
α -チオグリセリン	1.8158	0.5286	3.1804	0.2797
塩酸システィン	1.8232	0.4931	2.8411	0.3080
チオグリコール酸	1.5867	0.4528	2.7372	0.2975
ナトリウム				
コントロール	2.0015	0.3987	1.9155	0.3701

(表中の数字は%Dose/g)

参考例 2

放射性ヨウ素123標識15-(4-ヨードフェニル)-9-メ

チルペンタデカン酸(以下9MPA)の標識:

50ml容量のナス型フラスコに9MPA(富士薬品工業製、以下)

5 1gを計り取り、エタノール(キシダ化学製)4mlに溶解した。更に氷酢酸(キシダ化学製)と蒸留水を1:4の比率で混合した20%酢酸溶液を150μl、蒸留水を用いて5mg/mlに調製した硫酸銅(キシダ化学製)水溶液40μlを混合した。

次に、1ml当たり25GBqの放射能量である放射性ヨウ素123をヨウ化ナトリウムの形で含む0.1M水酸化ナトリウム溶液(第一ラジオアイソトープ研究所製)を200μl添加した。このナス型フラスコを160~165°Cに加熱したヒーティングブロック中に埋設し、減圧ポンプを用いて弱く減圧し、スターラーで溶液を攪拌しながら10分間の反応と濃縮乾固を行った。その後、スターラーを停止させ、更に20分間の同条件での反応を行った。反応終了後、5分間室温に放置して冷却を行い、反応物をエタノール4mlに溶解した。

エタノール中で十分に膨潤させた陰イオン交換樹脂(室町化学製、ムロマック1-X8、200~400メッシュ、C1フォーム)を5ml容量のテルモシリジンに3mlまで詰め、このカラムに先にエタノールで溶解した反応溶液の全量を添加し、反応に用いたものと同型の50ml容量のナス型フラスコに採取した。また、反応に用いたナス型フラスコを4mlのエタノールで洗浄し、この洗浄液もカラムに添加した。更に、最終溶出分としてエタノール3mlをカラムに添加した。カラムから溶出した反応液を採取したナス型フラスコに流速200ml/minで窒素ガスを流しながら、140~145°Cに加熱したヒーティングブロック中に埋設し、減圧ポンプを用いて弱く減圧しながら15分間の濃

縮乾固を行った。

濃縮乾固が終了したことを確認し、翌日正午において 80 M Bq/m^l となるように、0.9% の塩化ナトリウムを含む 20 mM Tris 塩酸緩衝液 (pH 8.0) を用いて 20 mg/m^l に調製した 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (以下 HP-β-CyD) 溶液を添加した。更に反応容器を 80°C のヒーティングブロックに埋設し、攪拌しながら 30 分間の包接を行った。包接終了後、0.2 μm のフィルター (ミリポア社製、ディメックス 13) で濾過を行い、最終剤形である放射性ヨウ素 123 標識 9 MPa を得た。

上記に示す方法で調製した放射性ヨウ素 123 標識 9 MPa 溶液 10 m^l を 50 m^l 容量のナス型フラスコに分注した。このフラスコを、0.2 μm フィルターと、ヘリウム導入用の先端にガラスボールフィルターを設けたガラス管を取り付けたゴム栓で栓をし、ヘリウムガスを毎分 150 m^l の流速で 10 分間通気した。

ヘリウムガス通気後、ゴム栓を、コックを介して減圧コントローラに接続されたガラス管を取り付けた摺り合わせ栓に代え、減圧ポンプおよび減圧コントロール装置を用いて フラスコ内を 45 Torr まで一気に減圧し、さらに徐々に 22 Torr まで減圧し、その状態で 5 分間放置した。減圧終了後、フラスコ内に窒素ガスを通気して フラスコ内を窒素ガスで満たした。

実施例 11

α-チオグリセリン (1-チオグリセロール) の放射性ヨウ素 123 標識 15-(4-ヨードフェニル)-9-メチルペンタデカン酸溶液への添加 (2) :

参考例 2 で調製した、放射性ヨウ素 123 標識 9 MPa 溶液 1 m^l を

5 窒素ガス気流下で 5 m l 容量のガラス管瓶に分注し、その溶液 1 m l に
 対し、9.8% の α -チオグリセリン（シグマ社製）を同様に窒素気流下
 で原液のまま 5、3、1 μ l (6.13、3.68、1.23 mg) 添加し、
 よく攪拌した。攪拌後、ゴム栓で蓋をし、放射性医薬品を調製した。こ
 の時、ガラス管瓶のヘッドスペースには窒素ガスを充満させた。

実施例 12

放射化学的純度の測定：

10 実施例 11 で調製した本発明の放射性医薬品について、25°C および
 37°C の恒温槽中で 24 時間および 48 時間保存後の放射化学的純度の
 低下を実施例 9 と同様にして測定した。

15 測定に用いる逆相薄層クロマトグラフィーについては実施例 9 と同様
 であるが、展開溶媒に関しては、テトラヒドロフラン（キシダ化学、試
 薬特級）、アセトニトリル（キシダ化学製、試薬特級）、蒸留水、酢酸
 （キシダ化学、試薬特級）を 40:40:20:1 の比率で均一に混合
 した物を用いた。

20 この逆相薄層クロマトグラフィーにおいては、放射性ヨウ素 123 標
 識単独での移動率はおよそ 0.8 ~ 0.9 であるのに対し、放射性ヨウ素
 123 標識 9MPA の移動率は約 0.2 であり、溶液中の未反応または
 脱離した放射性ヨウ素 123 を定量的に測定する事が可能である。

25 25°C で保存した場合の結果を図 1 に、37°C で保存した場合の結果
 を図 2 にそれぞれ示す。

25 この結果、 α -チオグリセリンを添加した本発明の放射性医薬品では、
 25°C および 37°C の保存においても純度の低下率が低く、安定である
 ことが示された。

以上 の 結 果 か ら 、 本 発 明 の 放 射 性 医 薬 品 で 用 い る 脱 ヨ ウ 素 防 止 剤 は 、

放射性ヨウ素標識化合物の心臓、血液および各臓器への集積には何ら影響を与えることなく、本発明の放射性医薬品で対照と同等の心臓、血液および他臓器への集積があることを確認した。

5 産業上の利用可能性

本発明の放射性医薬品は、脱ヨウ素化反応が抑制され、安定なものであるため次のような優れた効果を有し、極めて有用なものである。

- (1) 脱ヨウ素防止剤を添加することにより、長期間放射性ヨウ素標識した放射性医薬品の放射化学的純度を安定に保つことができる。
- (2) 事前の非放射性ヨウ素製剤を投与する必要がなくなるため、病院検査に於ける迅速化を図る上で極めて有効である。
- (3) 放射性ヨウ素の甲状腺への集積の低減にもつながり、甲状腺の余分な被曝を防ぐ事に極めて有効である。
- (4) 脱ヨウ素化防止のための冷蔵輸送が不要となり常温輸送が可能となるため、輸送コストを軽減することができる。
- (5) 冷蔵保存、冷蔵輸送が不要となるため、被験者に薬剤を投与する以前に、薬剤を室温に戻すような操作を省く事が可能となる。また、冷たい薬剤を投与することによる不必要的患者の苦痛を省くこともできる。
- (6) 精製直後の放射化学的純度を高率に保つことにより、放射性ヨウ素の揮散を低く押さえ、既注射筒封入薬剤製造の場合、製造設備への汚染を防ぐことが可能となる。

以上

請求の範囲

1. 放射性ヨウ素標識化合物と、 α -チオグリセリン、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、塩酸システィン、エデト酸ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールよりなる群から選ばれた脱ヨウ素防止剤とを含む安定な放射性医薬品。
5
2. 脱ヨウ素防止剤が α -チオグリセリンであり、放射性医薬品中、
0. 5 ~ 2.5 mg/m l 含有する請求項第1項記載の安定な放射性医薬品。
3. 脱ヨウ素防止剤が亜硫酸水素ナトリウムであり、放射性医薬品中、
5. 2 ~ 8.0 mg/m l 含有する請求項第1項記載の安定な放射性医薬品。
4. 脱ヨウ素防止剤がピロ亜硫酸ナトリウムであり、放射性医薬品中、
5. 7 ~ 4.0 mg/m l 含有する請求項第1項記載の安定な放射性医薬品。
15
5. 脱ヨウ素防止剤が塩酸システィンであり、放射性医薬品中、3. 5 ~ 2.5 mg/m l 含有する請求項第1項記載の安定な放射性医薬品。
6. 脱ヨウ素防止剤がエデト酸ナトリウムであり、放射性医薬品中、
9. 3 ~ 1.6 mg/m l 含有する請求項第1項記載の安定な放射性医薬品。
20
7. 脱ヨウ素防止剤がチオグリコール酸ナトリウムであり、放射性医薬品中、1.7 ~ 2.0 mg/m l 含有する請求項第1項記載の安定な放射性医薬品。
8. 脱ヨウ素防止剤がブチルヒドロキシアニソールであり、放射性医
25 薬品中、22.5 ~ 7.5 μ g/m l 含有する請求項第1項記載の安定な放射性医薬品。

9. 放射性ヨウ素標識化合物が放射性ヨウ素123標識3-ヨードベンジルグアニジン、放射性ヨウ素131標識3-ヨードベンジルグアニジン、放射性ヨウ素123標識15-(4-ヨードフェニル)-9-メチルペントデカン酸または放射性ヨウ素123標識N-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミンである請求項第1項記載の安定な放射性医薬品。

10. 放射性ヨウ素標識化合物を含有する医薬品中に、 α -チオグリセリン、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、塩酸シテイン、エデト酸ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウムおよびブチルヒドロキシアニソールよりなる群から選ばれた脱ヨウ素防止剤を添加することを特徴とする放射性ヨウ素標識化合物を含有医薬品の安定化方法。

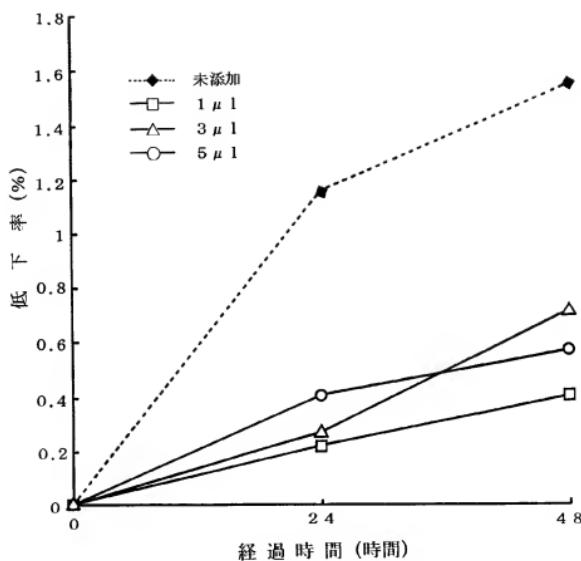
15

20

25

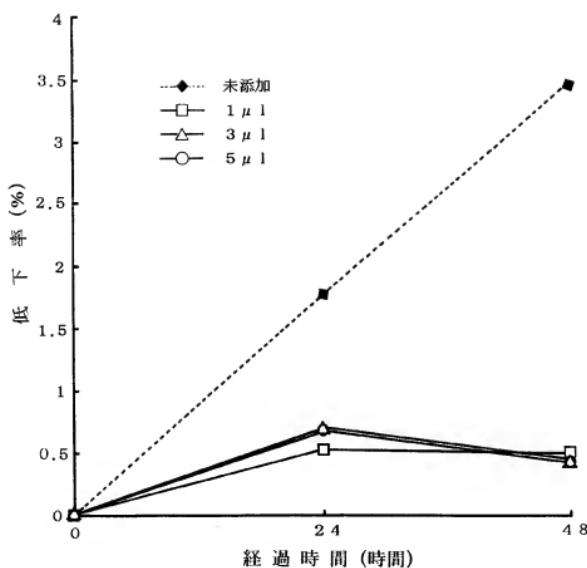
1 / 2

第1図



2 / 2

第2図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K43/00, A61K51/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ A61K43/00, A61K51/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 1-160923, A (Daiichi Radioisotope Laboratories, Ltd.), 23 June, 1989 (23. 06. 89) (Family: none)	1-10
A	JP, 56-97871, A (New England Nuclear Corp.), 6 August, 1981 (06. 08. 81) & US, 4390517, A & EP, 31121, A	1-10
A	MALLOL, J. Optimal preservation of radiolabeled thyroxine against deiodination by storage in phosphate buffer protein. Revue IRE Tijdschrift, 1985, Vol. 9, No. 4, pp.28-30	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 October, 1998 (13. 10. 98)Date of mailing of the international search report
27 October, 1998 (27. 10. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/03615

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1* A61K43/00, A61K51/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1* A61K43/00, A61K51/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 1-160923, A (株式会社第一ラジオアイソトープ研究所) 23. 6月. 1989 (23. 06. 89) ファミリーなし	1-10
A	J P, 56-97871, A (ニュー・イングランド・ヌークリア-・コーポレーション) 06. 8月. 1981 (06. 08. 81) &US, 4390517, A&EP, 31121, A	1-10
A	MALLOL, J. Optimal preservation of radiolabeled thyroxine against deiodination by storage in phosphate buffer protein. Revue IRE Tijdschrift, 1985, Vol.9, No. 4, pp.28-30	1-10

 C欄の続きにも文献が例挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「B」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたものの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 13. 10. 98	国際調査報告の発送日 27.10.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 渕原下 治吉 — 4C 9284 電話番号 03-3581-1101 内線 3453